



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/41, C07D 293/10</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/33712 (43) 国際公開日 1996年10月31日(31.10.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01106 (22) 国際出願日 1996年4月24日(24.04.96) (30) 優先権データ 特願平7/99273 1995年4月25日(25.04.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋3丁目14-10 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 馬場昌範(BABA, Masanori)[JP/JP] 〒891-01 鹿児島県鹿児島市皇徳寺台3-54-17 Kagoshima, (JP) 丸山征郎(MARUYAMA, Ikuro)[JP/JP] 〒891-01 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘6-45-10 Kagoshima, (JP) 政安裕之(MASAYASU, Hiroyuki)[JP/JP] 〒134 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IS, JP, KG, KR, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: REMEDY FOR ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME</p>		
<p>(54) 発明の名称 後天性免疫不全症候群治療剤</p>		
<p>(57) Abstract A remedy for AIDS and infection with HIV which comprises 2-phenyl-1,2-benzisoxselenazol-3(2H)-one or its salt as the active ingredient. This drug is excellent in the effects of suppressing HIV-1 infection and suppressing the proliferation of HIV-1 in a cell line persistently infected with HIV-1 by a cytokine such as TNF-α and has a high safety, which makes it useful in the treatment of AIDS.</p> <p style="text-align: center;">BEST AVAILABLE COPY</p>		

(57) 要約

本発明は、2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H)-オン又はその塩を有効成分とするAIDS治療剤及びHIV感染症治療剤に関する。この医薬はHIV-1感染の抑制作用及びHIV持続感染細胞系におけるTNF- α などのサイトカインによるHIV-1の増殖抑制作用に優れ、安全性も高いのでAIDSの治療に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル	
AU	オーストラリア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦	
AZ	アゼルバイジャン	ES	スペイン	LS	レソト	SE	スウェーデン	
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SG	シンガポール	
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア	
BE	ベルギー	GE	ジョージア	MC	モナコ	SK	スロバキア	
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MD	モルドヴァ共和国	SS	ス威士ランド	
BG	ブルガリア	GN	HA	ガイアナ	MG	マダガスカル	SZ	ス威士ランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	IE	アイルランド	MT	マルタ	
BR	ブラジル	IL	イスラエル	IS	アイスランド	TM	トルクメニスタン	
BY	ベラルーシ	IT	イタリア	JP	日本	TR	トルコ	
CA	カナダ	KE	ケニア	KR	大韓民国	TT	トリニダード・トバゴ	
CC	ココス(インド)	KG	キルギスタン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	UG	ウガンダ	
CG	コンゴ	KZ	カザフスタン	LV	ラトヴィア	US	アメリカ合衆国	
CH	スイス			MO	モザンビーク	UZ	ウズベキスタン	
CI	コートジボワール			MN	モンゴリア	VN	ベトナム	
CN	中国			MW	マラウイ			
CU	キューバ			MX	メキシコ			
CZ	チェコ共和国			NE	ニジェール			
				NL	オランダ			
				NO	ノルウェー			
				NZ	ニュージーランド			

明 細 書

後天性免疫不全症候群治療剤

技術分野

本発明は、H I Vの急性感染系及び持続感染系のいずれにおいても優れた抗H I V効果を有する後天性免疫不全症候群（A I D S）治療剤及びH I V感染症治療剤に関する。

背景技術

A I D Sは、H I V感染を原因とする疾患であり、その患者は1983年に米国で発見されて以来、急速に増加し、今や世界中に広まっている。

A I D Sの原因ウイルスであるH I Vには、1型（H I V-1）と2型（H I V-2）がある。中でもH I V-1は、その遺伝子がウイルスの複製時に変異することが多く、このため有効なワクチンの開発が困難なばかりか、現在抗H I V-1剤として使用されている逆転写酵素阻害剤や、開発中のプロテアーゼ阻害剤においても、薬剤耐性ウイルスの出現が有効な化学療法への妨げとなっている。最近の研究によれば、感染者におけるウイルスのターンオーバー（turn over）はきわめて速く、体内のウイルスは約2週間で入れ代わるということが報告されている〔Wei, X., Ghosh, S. K., Taylor M. E. et al. : Nature, 373:117-122 (1995)、Ho, D. D., Neumann, A. U., Perelson, A. S. et al. : Nature, 373:123-126 (1995)〕。このようなH I V-1の活発な増殖は、たとえ有効な抗ウイルス剤を用いたとしても、ウイルスがきわめて短時間に変異を起し、薬剤耐性を獲得するということを示唆している。現実にはアジドチミジン（A Z T）やジデオキシイノシン（d d I）などを使用すると、数ヶ月後には有効性が減弱し、それに対応するようにこれらの薬剤に対する耐性ウイルスが検出されることが報告されている〔Larder, B. A., Darby, G. and Richman, D.

D. : Science, 243:1731-1734 (1989)、
Larder, B. A. and Kemp, S. D. : Science,
246:1155-1158 (1989)、St. Clair, M. H.,
Martin, J. L., Tudor-Williams, G. et al. :
Science, 253:1557-1559 (1991)]。

一方でAIDSという疾患においては、その病態の形成と進行に多くの宿主側の因子が関与しているという事実が、近年の研究によって次第に明らかにされつつある。特に感染細胞におけるHIV-1遺伝子の発現と活性化には、種々のサイトカインや細胞内の転写調節因子が深く関わっていることが報告されている[Fauci, A. S. : Science, 262:1011-1018 (1993)]。このうち、TNF- α はT細胞やマクロファージにおけるHIV-1の増殖を著明に増強する。すなわちTNF- α は転写調節因子NF- κ Bを介して、HIV-1の増殖を増強することが分かっており、このときに細胞内の活性酸素などの細胞内酸化還元の状態が深く関わっているとされている。[Duh, E. J., Maury, W. J., Folks, T. M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:5974-5978 (1989)、Osborn, L., Kunkel, S. and Nabel, G. J. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:2336-2340 (1989)]。

従って、HIV-1の増殖を抑制する薬剤は新しいAIDS治療剤になると考えられる。N-アセチル-L-システイン(NAC)にはHIV-1の増殖抑制作用があると報告され[Roederer, M., Staal, F. J. T, Raju, P. A. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:4884-4888 (1990)]、AIDSの治療薬として臨床試験されている。

しかしながらNACは活性が弱く、大量投与が必要となり、副作用が大きくなり問題であった。

従って、本発明の目的は活性が強く、低濃度でも有効にHIV-1の増殖を抑制するAIDS治療剤を提供することにある。

発明の開示

斯かる実状に鑑み本発明者は鋭意研究を行った結果、エブセレン (Ebselen) と呼ばれている 2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H)-オンが、急性感染系において優れた抗HIV効果を示し、かつ持続感染株においてTNF- α を介したHIVの増殖を抑制する作用を有し、AIDS治療剤として有用であることを見出し本発明を完成した。

すなわち本発明は、2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H)-オン又はその塩を有効成分とするAIDS治療剤を提供するものである。

また、本発明は、2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H)-オン又はその塩を有効成分とするHIV感染症治療剤を提供するものである。

更に本発明は、2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H)-オン又はその塩のAIDS治療剤製造のための使用を提供するものである。

更に本発明は、2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H)-オン又はその塩のHIV感染症治療剤製造のための使用を提供するものである。

更に本発明は、2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H)-オン又はその塩の有効量を患者に投与することを特徴とするAIDSの治療方法を提供するものである。

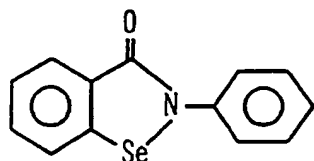
更にまた本発明は、2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H)-オン又はその塩の有効量を患者に投与することを特徴とするHIV感染症の治療方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

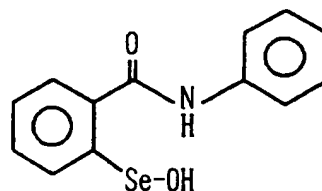
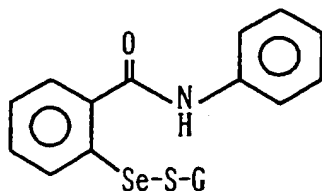
本発明で用いる 2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3 (2H)-オンは公知の化合物であり、すでに抗リウマチ剤 (特開昭57-56427号公報)、抗炎症剤 (特開昭57-67568号公報)、酸化ストレスが原因の病気治療剤 (特開昭62-294613号公報)、肝臓疾患治療剤 (特開昭63-27431号公報)、悪性腫瘍治療剤 (特開昭63-183528号公報)、腎臓疾患治療剤 (特開昭64-56615号公報)、脳障害治療剤 (特開平1

-131113号公報)、心臓疾患治療剤(特開平1-131114号公報)、消化管疾患治療剤(特開平1-132522号公報)、放射線障害治療剤(特開平1-135718号公報)、感染症用剤(特開平1-180825号公報)及び経皮的冠動脈形成術後の再狭窄抑制剤(特開平5-255084号公報)として有用であることが知られている。しかしながら、HIVに対する作用については全く知られていない。

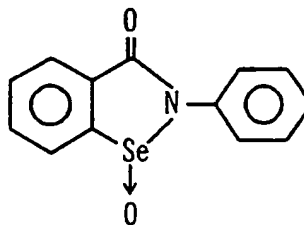
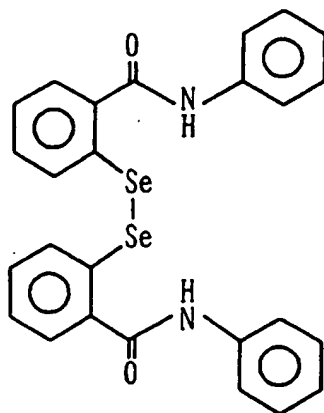
2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オンは、その塩として用いてもよいし、更に水和物であってもよいが、次の式



で表わされる2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン(以下、「エブセレン」という)が好ましい。この化合物は生体内で次の式



(-S-Gは-S-グルタチオン基を示す)



で表わされる活性代謝物となる。従ってこれらの化合物を投与してもエブセレン

と同様な効果を得ることができる。

エブセレン又はその塩は、後記試験例に示すようにHIV急性感染による細胞の死滅を強く抑制する。また、HIV持続感染系細胞におけるTNF- α 刺激によって生じるHIV増殖を強く抑制する。従って、HIVの感染及び発症を抑制することからAIDSの治療薬として有効と考えられる。

またエブセレンの毒性は、マウス及びラットに経口又は腹腔内投与して検討した結果、下記LD₅₀ (mg/kg) 値で示されるように極めて低毒性であった。更に、高用量投与時の所見としても副作用的に問題となるものは認められなかった。

表 1

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	p. o.	>6810
	i. p.	740
ラット	p. o.	>6810
	i. p.	580

本発明のAIDS治療剤及びHIV感染症治療剤は、エブセレン又はその塩に、必要に応じて賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、被覆剤、乳化剤、懸濁剤、溶剤、安定化剤、吸収助剤、軟膏基剤等の医薬用担体を適宜添加するか、又はリポソーム化等を行い、常法に従って経口投与用、注射用、直腸投与用等の剤型として製剤化することにより得られる。

経口投与用の製剤としては、顆粒剤、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、ソフトカプセル剤、丸剤、液剤、乳剤、懸濁剤等が、注射投与用の製剤としては、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、点滴注射用等が、直腸内投与用の製剤としては、坐剤、カプセル剤等が好ましい。

投与量は、投与経路、患者の年齢、症状等によって異なるが、通常成人1日当たり経口投与の場合、エブセレン又はその塩として100～2,000mg、特に200～1,000mgが好ましく、これを1回あるいは数回に分けて投与する。

実施例

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1 急性感染系細胞における抗HIV-1効果

HIV-1をCD4陽性リンパ球由来の培養細胞株であるMT-4細胞に感染させ、出現してくる細胞変性効果によって薬剤の抗HIV-1効果を測定する実験をPauwelsらの方法〔Pauwels, R, Balzarini, J., Baba, M. et al. : J. Virol. Methods, 20:309-321 (1988)〕によりMTT色素を用いて行った。

具体的にはMT-4細胞を 1×10^5 cells/mlに調整し、そこへHIV-1のIII_B株の2,000 CCID₅₀ (50% cell culture infective dose)を加えて感染させた。次にこれを、既に種々の濃度に希釈したエブセレンを入れたマイクロタイタートレイに100 μ lずつ分注し、37°Cにて培養した。対照としてウイルスに感染させない細胞(非感染細胞: mock)も同様に培養した。4日目に細胞を顕微鏡下で観察するとともに、生細胞数をMTT法にて測定した。

結果は薬剤非存在のもとでの、非感染細胞(mock)の生細胞数を100%として表2に示した。

表 2

薬剤濃度 (μ M)	生細胞数 (%)	
	感染細胞(INFECTED)	非感染細胞(MOCK)
20	55.8	66.7
10	48.3	90.4
5	33.1	109.9
2.5	31.7	112.0
1.25	26.0	112.2
0	24.0	100.0

表2に示すとおり、薬剤非存在下においては、HIV-1感染細胞はウイルスの増殖により、非感染細胞と比較して75%以上が変性死滅したが、エブセレンの濃度を増加させるに従って生細胞数が増加し、ウイルスの増殖が抑えられた。一方、非感染細胞においては、10 μ M以上の濃度で若干の生細胞数の減少が見

られたが、顕微鏡下の観察では20 μ Mにおいても、エブセレンの明らかな細胞毒性は認められなかった。以上の結果から、本薬剤はHIV-1の増殖を抑制する作用があることがわかった。

実施例2 持続感染系細胞における抗HIV-1効果

HIV-1は細胞に感染後に、宿主のDNAに組み込まれ、何らかの原因（サイトカイン、熱、紫外線など）によって、DNAからの転写が起こり、増殖する。エブセレンがこのようなHIV-1の増殖に対して抑制効果を示すかどうかを、HIV-1持続感染細胞であって、通常はウイルスの増殖が見られない、OM10.1細胞〔Butera, S. T., Perez, V. L., Wu, B.-Y. et al.: J. Virol., 65:4645-4653 (1991)〕を用いて調べた。

具体的には、OM10.1細胞を 5×10^4 cells/mlに調整し、種々の濃度のエブセレン存在下にて24時間プレインキュベーションした後、サイトカインの1種である、TNF- α を10 U/mlの濃度になるように加えた。更に3日間培養した後、上清中のp24抗原量（ウイルス量に比例）をELISAキットにて測定した。結果を表3に示す。

表 3

エブセレンのOM10.1細胞における抗HIV-1効果

薬 剤	濃度 (μ M)	p 2 4 抗原量 (ng/ml)
エブセレン	20	49
TNF- α 存在下 (PC)	-	113
TNF- α 非存在下 (NC)	-	0.052

表3に示すように、3日間の培養後、上清中のp24抗原量はTNF- α 非存在下 (NC) と比較して、TNF- α 存在下 (PC) では、2,000倍以上に増加した。エブセレンを20 μ Mの濃度で作用させると、上清中の抗原量はTNF- α 存在下 (PC) の43%に減少した。一方、顕微鏡下の観察では20 μ Mにおいても、エブセレンのOM10.1細胞における明らかな細胞毒性は認められなかった。以上の結果から、本薬剤は持続感染細胞系におけるTNF- α による

H I V - 1 の増殖を抑制する作用があることがわかった。

産業上の利用可能性

本発明のA I D S 治療剤及びH I V 感染症治療剤はH I V - 1 感染の抑制作用及びH I V - 1 持続感染細胞系におけるT N F - α などのサイトカインによるH I V - 1 の増殖抑制作用に優れ、安全性も高いのでA I D S の治療に有用である。

請求の範囲

1. 2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン又はその塩を有効成分とする後天性免疫不全症候群(AIDS)治療剤。
2. 2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン又はその塩を有効成分とするHIV感染症治療剤。
3. HIVがHIV-1である請求項2記載の感染症治療剤。
4. 2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン又はその塩の後天性免疫不全症候群治療剤製造のための使用。
5. 2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン又はその塩のHIV感染症治療剤製造のための使用。
6. HIVがHIV-1である請求項5記載の使用。
7. 2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン又はその塩の有効量を患者に投与することを特徴とする後天性免疫不全症候群の治療方法。
8. 2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセリナゾール-3(2H)-オン又はその塩の有効量を患者に投与することを特徴とするHIV感染症の治療方法。
9. HIVがHIV-1である請求項8記載の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01106

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl⁶ A61K31/41, C07D293/10</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																										
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl⁶ A61K31/41, C07D293/10</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE</p>																										
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP, 5-255084, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), October 5, 1993 (05. 10. 93) & WO, 93/13762, A1 & EP, 622076, A1 & US, 5480888, A</td> <td>1 - 6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP, 1-180825, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), July 18, 1989 (18. 07. 89) (Family: none)</td> <td>1 - 6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP, 1-135718, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 29, 1989 (29. 05. 89) (Family: none)</td> <td>1 - 6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP, 1-132522, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 25, 1989 (25. 05. 89) (Family: none)</td> <td>1 - 6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP, 1-131113, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 24, 1989 (24. 05. 89) (Family: none)</td> <td>1 - 6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP, 1-131114, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 24, 1989 (24. 05. 89) (Family: none)</td> <td>1 - 6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP, 64-56615, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.),</td> <td>1 - 6</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	JP, 5-255084, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), October 5, 1993 (05. 10. 93) & WO, 93/13762, A1 & EP, 622076, A1 & US, 5480888, A	1 - 6	A	JP, 1-180825, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), July 18, 1989 (18. 07. 89) (Family: none)	1 - 6	A	JP, 1-135718, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 29, 1989 (29. 05. 89) (Family: none)	1 - 6	A	JP, 1-132522, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 25, 1989 (25. 05. 89) (Family: none)	1 - 6	A	JP, 1-131113, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 24, 1989 (24. 05. 89) (Family: none)	1 - 6	A	JP, 1-131114, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 24, 1989 (24. 05. 89) (Family: none)	1 - 6	A	JP, 64-56615, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.),	1 - 6
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
A	JP, 5-255084, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), October 5, 1993 (05. 10. 93) & WO, 93/13762, A1 & EP, 622076, A1 & US, 5480888, A	1 - 6																								
A	JP, 1-180825, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), July 18, 1989 (18. 07. 89) (Family: none)	1 - 6																								
A	JP, 1-135718, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 29, 1989 (29. 05. 89) (Family: none)	1 - 6																								
A	JP, 1-132522, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 25, 1989 (25. 05. 89) (Family: none)	1 - 6																								
A	JP, 1-131113, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 24, 1989 (24. 05. 89) (Family: none)	1 - 6																								
A	JP, 1-131114, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), May 24, 1989 (24. 05. 89) (Family: none)	1 - 6																								
A	JP, 64-56615, A (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.),	1 - 6																								
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>																										
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>																								
<p>Date of the actual completion of the international search June 25, 1996 (25. 06. 96)</p>		<p>Date of mailing of the international search report July 2, 1996 (02. 07. 96)</p>																								
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.</p>		<p>Authorized officer Telephone No.</p>																								

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01106

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	March 3, 1989 (03. 03. 89) (Family: none)	
A	JP, 63-183528, A (A. Nattermann & Cie GmbH.), July 28, 1988 (28. 07. 88) & DE, 3638124, A	1 - 6
A	JP, 62-294613, A (A. Nattermann & Cie GmbH.), December 22, 1987 (22. 12. 87) & DE, 3616923, A & EP, 249735, A & US, 4757063, A	1 - 6
A	JP, 57-67568, A (A. Nattermann & Cie GmbH.), April 24, 1982 (24. 04. 82) & DE, 3027075, A & EP, 44453, A & US, 4418069, A	1 - 6
A	JP, 57-56427, A (A. Nattermann & Cie GmbH.), April 5, 1982 (05. 04. 82) & DE, 3027073, A & EP, 44971, A & US, 4352799, A	1 - 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01106

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7 - 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
These claims pertain to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/01106

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl.⁸
 A61K31/41, C07D293/10

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl.⁸
 A61K31/41, C07D293/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAS Online

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 5-255084, A (第一製薬株式会社) 5. 10月. 1993 (05. 10. 93) &WO, 93/13762, A1&EP, 622076, A1 &US, 5480888, A	1-6
A	JP, 1-180825, A (第一製薬株式会社) 18. 7月. 1989 (18. 07. 89) ファミリーなし	1-6
A	JP, 1-135718, A (第一製薬株式会社) 29. 5月. 1989 (29. 05. 89) ファミリーなし	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 25. 06. 96
 国際調査報告の発送日 02. 07. 96

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 岡部 義恵
 電話番号 03-3581-1101 内線 3453

4C 9283

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 1-132522, A (第一製薬株式会社) 25. 5月. 1989 (25. 05. 89) ファミリーなし	1-6
A	JP, 1-131113, A (第一製薬株式会社) 24. 5月. 1989 (24. 05. 89) ファミリーなし	1-6
A	JP, 1-131114, A (第一製薬株式会社) 24. 5月. 1989 (24. 05. 89) ファミリーなし	1-6
A	JP, 64-56615, A (第一製薬株式会社) 3. 3月. 1989 (03. 03. 89) ファミリーなし	1-6
A	JP, 63-183528, A (アー. ナターマン ウント コンパニー ゲゼルシ ャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 28. 7月. 1988 (28. 07. 88) &DE, 3638124, A	1-6
A	JP, 62-294613, A (アー. ナターマン ウント コンパニー ゲゼルシ ャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 22. 12月. 1987 (22. 12. 87) &DE, 3616923, A&EP, 249735, A&US, 4757063, A	1-6
A	JP, 57-67568, A (アー. ナターマン ウント コンパニー ゲゼルシ ャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 24. 4月. 1982 (24. 04. 82) &DE, 3027075, A&EP, 44453, A&US, 4418069, A	1-6
A	JP, 57-56427, A (アー. ナターマン ウント コンパニー ゲゼルシ ャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 5. 4月. 1982 (05. 04. 82) &DE, 3027073, A&EP, 44971, A&US, 4352799, A	1-6

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 7-9 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、

人又は動物の身体の手術又は治療による処置方法である。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.